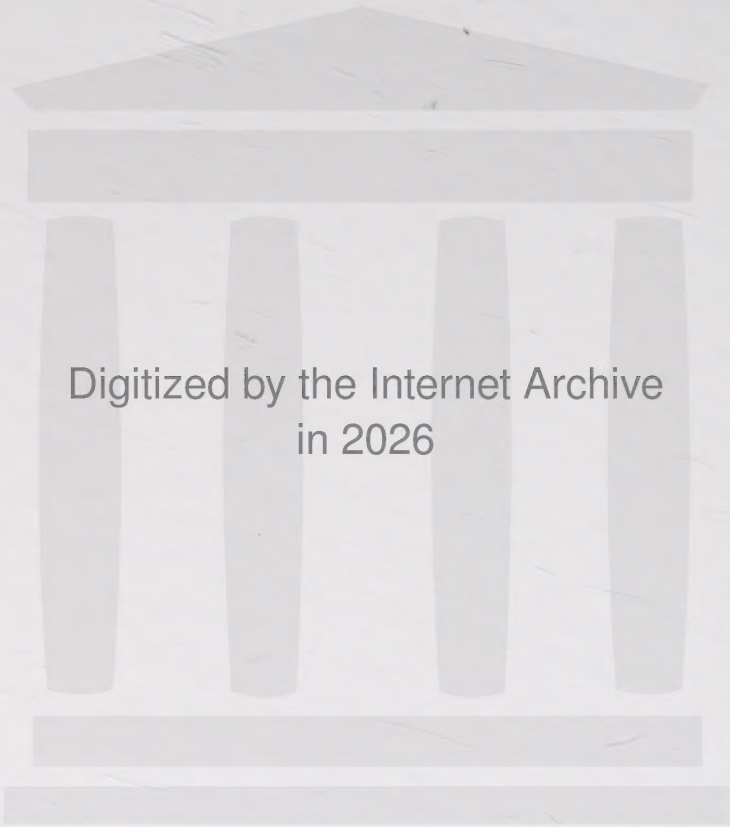
PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR DIGITALISTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HANS-GERT DORMANN
aus
Emmerich

Bonn 1980


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0036

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Prof. Dr. med. G. Bodem
2. Gutachter : Priv. Doz. Dr. med. H. Ochs

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gewidmet meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	METHODIK	6
II.	ERGEBNISSE	7
III.	DISKUSSION	10
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	32
V.	LITERATURVERZEICHNIS	33
VI.	LEBENSLAUF	40

PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR DIGITALISTHERAPIE

Untersuchungen über den therapeutischen Einsatz von Herzglykosiden sind wegen der großen Behandlungserfolge einerseits und den oft gefährlichen Nebenwirkungen andererseits auch weiterhin von klinischem Interesse.
Die Klärung der Frage, wie oft bei stationär aufgenommenen Patienten (je nach eingenommenem Glykosid und Dosis) eine nach Blutspiegeln bemessen ausreichende Digitalisierung vorgefunden wird, war Ziel der vorliegenden Studie.

I. METHODIK

Über einen Zeitraum von einem Jahr wurden alle Patienten, die in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn zur stationären Aufnahme kamen und angaben, ein Digitalispräparat einzunehmen, prospektiv untersucht. 12 bis 18 Stunden nach der letzten Glykosideinnahme wurde Blut zur Bestimmung des Digitalisspiegels entnommen. Außerdem wurden Serumelektrolyte (K^+, Na^+, Mg^{++}, Ca^{++}), Harnstoff und Kreatinin bestimmt. Zur Zeit der Blutentnahme erfolgte die Ableitung eines EKG. Zusätzlich wurde während der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme zur Messung der renalen Glykosidausscheidung Urin gesammelt. Die Patienten wurden befragt, welche der folgenden Symptome von ihnen bemerkt wurden: Muskelschwäche, Müdigkeit, Flimmern vor den Augen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Verwirrtheitszustände, Trugbilder, Farbensehen. Die extrakardialen Diagnosen und die zusätzlich zu den Digitalispräparaten eingenommenen Medikamente wurden registriert. Die Erfassung aller Daten erfolgte zunächst auf Belegbögen und schließlich auf Lochkarten. Die Programme zur Auswertung wurden in der symbolischen Programmsprache PL/I geschrieben und auf der EDV-Anlage der Universitätskliniken Bonn mit dem Computer IBM/370 - 125, Betriebssystem DOS/VS, gespeichert. Die nach bestimmten Gesichtspunkten abgerufenen statistischen Ergebnisse sind in der vorliegenden Arbeit dargestellt.

Die Messung der Konzentrationen an Digoxin im Plasma und Urin erfolgte radioimmunologisch (1). Die Antikörper mit hoher Sensitivität und Spezifität stellten wir nach der von SMITH angegebenen Methode her (2). Eine Kreuzreaktion mit Spironolactonen nach therapeutischen Dosen bestand nicht (3).

II. ERGEBNISSE

Die Patienten (231 Männer, 272 Frauen) waren durchschnittlich 57,8 ± 13,7 (SM) Jahre alt, das mittlere Körpergewicht betrug 68,8 ± 4,28 kg (♂ 74,0 ± 2,65; ♀ 64,3 ± 5,8).

Abb. 1 gibt die prozentuale Verteilung der am häufigsten eingenommenen Glykosidspezialitäten wieder. Ganz im Vordergrund standen Digoxin und die Digoxinderivate, die von 446 Patienten eingenommen wurden.

Der mittlere Digoxinplasmaspiegel lag bei 1,47 ± 0,06 (SEM) ng/ml.

Auf Abb. 2 ist die Häufigkeitsverteilung der Digoxinplasmaspiegel dargestellt: Bei der Mehrheit der Patienten (57 %) wurden Konzentrationen im "therapeutischen Bereich" (0,7 - 2,0 ng/ml) gemessen; bei 23 % der Kranken lagen die Plasmaspiegel unter 0,7 ng/ml, und 22 % erreichten potentiell toxische Werte von über 2 ng/ml. Bei 33 Patienten (7,6 %) war Digoxin im Plasma nicht nachweisbar.

Tab. 1 gibt die mittleren Plasmaspiegel, die Urinausscheidung in % der gegebenen Dosis und in mg/g ausgeschiedenes Kreatinin für die am häufigsten eingenommenen Dosen für ß-Methyldigoxin, ß-Acetyldigoxin und Digoxin wieder.

Vergleicht man die Verteilung der Plasmaspiegel (ineffektiver, therapeutischer, potentiell toxischer Bereich) von Patienten, die mit verschiedenen Glykosidpräparaten eingestellt waren, dann zeigen sich für die am häufigsten verwendeten Dosierungen ähn-

liche Verhältnisse (Abb. 3): Bei einer konstanten täglichen Dosierung mit 0,4 mg ß-Acetyldigoxin, 0,2 mg ß-Methyldigoxin oder 0,5 mg Digoxin waren recht konstant in 56 - 57 % der Fälle therapeutische Plasmaspiegel erreicht.

Die Kaliumkonzentration im Serum war bei 18 Patienten (= 4 %) oberhalb des Normalbereichs (5,0 mval/l) und lediglich 15 Patienten wiesen erniedrigte Werte (unter 3,2 mval/l) auf. Dabei zeigte sich, daß die K^+-Konzentration positiv mit den Glykosidspiegeln korrelierte. Für Mg^{++}, Ca^{++}, Na^+ ließ sich eine derartige Beziehung nicht ableiten. Die K^+-Konzentration korrelierte jedoch nicht mit dem Serum-Kreatinin, so daß die Beziehung K^+ - Digoxin-Konzentration unabhängig von der Nierenfunktion bestehen dürfte.

Eine Hypokalziämie beobachteten wir bei 14 Patienten (3,6 %), während 66 (= 15,9 %) Erkrankte erniedrigte Magnesiumspiegel aufwiesen. 17 Patienten aus dieser Gruppe (25,8 %) hatten einen Digoxinplasmaspiegel unter 0,7 ng/ml.

Eine signifikante Korrelation ließ sich zwischen der Höhe der Glykosidplasmaspiegel und dem Lebensalter ableiten: Mit zunehmendem Alter lagen auch die Digoxinplasmaspiegel höher (Abb. 4). Eine signifikante Beziehung zwischen den Glykosidkonzentrationen und dem Gewicht der Patienten bestand dagegen nicht (Abb. 5).

Bei 99 Erkrankten war die Kreatininkonzentration im Serum über 1,3 mg/100 ml erhöht (Mittelwert: 3,06 $\pm$ 0,39 mg/100 ml), während bei den übrigen Untersuchten die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt war (Mittelwert: 1,02 $\pm$ 0,008 mg/100 ml). Zwischen den Serum-Kreatininwerten und den Plasmakonzentrationen an Digoxin ergab sich eine positive signifikante Beziehung. Das gleiche trifft für die Serum-Harnstoff- und Digoxinkonzentrationen zu. Die mittleren Plasmaspiegel an Digoxin lagen bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit 1,97 $\pm$ 0,1 (SEM) ng/ml höher als bei den Kranken ohne eine Retention harnpflichtiger Substanzen (1,30 $\pm$ 0,05 ng/ml), jedoch erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz, wenn das gesamte Patientengut

und alle Digoxinspezialitäten berücksichtigt wurden (Tab. 2).

Betrachtet man auch die Plasmakonzentrationen der einzelnen Glykosidspezialitäten in den am häufigsten gegebenen Dosierungen, so ergibt sich, daß die Plasmaspiegel der niereninsuffizienten Patienten, die mit ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin eingestellt waren, signifikant höher lagen als die der Kranken mit normaler Nierenfunktion. Für die bedeutend kleinere Gruppe der Patienten, die reines Digoxin (0,5 mg/die) einnahmen, ließ sich ein derartiger Unterschied jedoch nicht nachweisen (Tab. 2).

Bemerkenswert war die Feststellung, daß die eingenommenen mittleren Glykosiddosen an Digoxin, ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin der Patienten mit und ohne Einschränkung der Nierenfunktion gleich waren und daher bei den Nierenkranken signifikant höhere Plasmaspiegel nach sich zogen (Tab. 3). In der Tab. 1 sind für Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin die mittlere Urinausscheidung an Digoxin in % für die am häufigsten verordneten Dosen der drei Digoxinpräparate angegeben. Außerdem ist die im Urin pro Gramm Kreatinin ausgeschiedene Menge an Digoxin tabelliert, da häufig eine vollständige Urinsammlung in Zweifel gezogen wird.
Tab. 4 gibt die Häufigkeit der von den Patienten angegebenen Symptome wieder, die im Sinne von Glykosidnebenwirkungen interpretiert werden können. Dabei zeigt sich, daß die Plasmaspiegel und die Urinausscheidung an Digoxin jener Untersuchten, die diese Symptome angaben, nicht signifikant abwichen von denen der beschwerdefreien Patienten, unabhängig davon, welches Glykosid eingenommen wurde.

Tab. 5 gibt Art und Häufigkeit der Rhythmusstörungen bei der Aufnahme der Patienten wieder und zeigt an, bei welchen Arrhythmieformen die Digoxinspiegel im Plasma höher lagen im Vergleich zu Patienten mit (abgesehen von ST-Streckenveränderungen) unauffälligem EKG. Ein Vergleich der Urinausscheidung an Digoxin dieser Patientengruppe ergab keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man die Digoxinspiegel der Patienten ohne Zusatzmedikation ($\bar{X}$ = 1,08 ± 0,1 ng/ml, N = 31) mit denen von Kranken, die zusätzlich zu dem Digitalispräparat andere Medikamente einnahmen, so ergibt sich trotz einer Differenz von 0,4 ng/ml wegen der relativ großen Streuung kein signifikanter Unterschied ($\bar{X}$ = 1,5 ± 0,1 ng/ml, N = 415).
Schlüsselt man die Ergebnisse nach den einzelnen Medikamentengruppen weiter auf, so zeigt sich, daß orale Antidiabetika (Anzahl der Patienten N = 42; mittlerer Digoxinplasmaspiegel $\bar{X}$ = 1,46 ± 0,1 ng/ml) oder die zur Anwendung gekommenen Antibiotika (N = 34, $\bar{X}$ = 1,47 ± 0,1 ng/ml) keinen signifikanten Einfluß auf die Digoxinspiegel hatten. Dagegen lagen die Plasmakonzentrationen der antihypertensiv behandelten Patienten signifikant höher ($\bar{X}$ = 1,75 ± 0,1 ng/ml, N = 181) als die Digoxinspiegel jener Patienten, die nicht dieser zusätzlichen Behandlung bedurften.
Nicht verschieden waren die Plasmaspiegel der Patienten, die zusätzlich Antiarrhythmika (N = 26), Analgetika (N = 14), Cytostatika (N = 8) oder ß-Rezeptorenblocker (N = 29) einnahmen; dagegen wiesen antikoagulierte Patienten (N = 59, $\bar{X}$ = 1,57 ng/ml) höhere Konzentrationen auf, als die Erkrankten ohne Zusatzmedikation.

Positive Beziehungen zwischen den systolischen und diastolischen RR-Werten zu den Plasmaspiegeln konnten nicht abgeleitet werden; dies gilt sowohl für die Analyse des Gesamtpatientengutes als auch bei Aufteilung nach einzelnen Glykosidspezialitäten (Digoxin, ß-Methyl-, ß-Acetyldigoxin) bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

III. DISKUSSION

Von 446 Patienten, die bei der Krankenhausaufnahme angaben, ein Digoxinpräparat einzunehmen, wiesen 57 % Konzentrationen im sogenannten therapeutischen (0,7 - 2 ng/ml), 22 % im subtherapeutischen (<0,7 ng/ml) und 21 % im potentiell toxischen Bereich (>2 ng/ml) auf (4, 5, 6). Der Anteil der Patienten innerhalb des sogenannten therapeutischen Digitalisierungsbereiches (57 %) ist

vergleichbar mit Ergebnissen einer Untersuchung zum Verhalten von Glykosidplasmaspiegeln bei 308 ambulanten Herzschrittmacherpatienten unserer Klinik (7, 8), von denen 55 % optimal eingestellt waren. Allerdings lagen in jener Studie nur 11 % der Patienten mit ihren Digoxinplasmakonzentrationen über 2,0 ng/ml, dafür jedoch ein entsprechend größerer Prozentsatz im sogenannten subtherapeutischen Bereich. LICHEY und Mitarbeiter sowie CARRUTHERS und Mitarbeiter fanden in ihren Untersuchungen an 145 bzw. 101 Patienten bei der Krankenhausaufnahme ineffektive Plasmaspiegel in 16 bzw. 33 % der Fälle an, während 63 bzw. 42 % der Erkrankten ausreichend digitalisiert erschienen (9, 10). Allerdings ist zu beachten, daß diese Autoren die untere Grenze der " therapeutischen Breite " der Plasmaspiegel mit 0,6 (LICHEY et al.) bzw. 0,8 ng/ml (CARRUTHERS et al.) angaben.

Als Ursache für den hohen Anteil an Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln in unserer Studie muß neben einer zurückhaltenden Verordnungsweise und einer eventuell unzureichenden biologischen Verfügbarkeit einzelner Glykosidspezialitäten besonders eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme diskutiert werden. Wenn auch alle Patienten versichert hatten, sie hätten das Glykosid in der empfohlenen Tablettenzahl eingenommen, erstaunt die Tatsache, daß bei 33 Digitalis im Plasma nicht nachgewiesen werden konnte. Andere Untersucher haben bereits darauf hingewiesen, daß ambulant betreute Patienten weniger zuverlässig ihre Medikamente einnehmen als stationär behandelte Kranke (14, 12, 13).

Die von uns bestimmten Digoxinkonzentrationen im Plasma bei unterschiedlicher Dosierung im steady state stimmen gut mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein (5, 10, 15, 16, 17). Für tritiummarkiertes Digoxin und ^{3}H-ß-Acetyldigoxin in alkoholischer Lösung stellten DENGLER et al. keine signifikanten Unterschiede in der Resorptionsquote fest (11). Diese Untersuchungsbefunde werden durch die hier vorgelegten Ergebnisse auch für die Tablettenformen insofern bestätigt, als unter der Gabe von 0,4 mg ß-Acetyldigoxin die Glykosidwerte im Plasma etwas niedriger lagen als unter einer Therapie mit 0,5 mg Digoxin. Insgesamt waren die mitt-

leren Konzentrationen an Digoxin für die am häufigsten verordneten Dosen (0,4 mg ß-Acetyldigoxin, 0,2 mg ß-Methyldigoxin und 0,5 mg Digoxin) in dieser Studie um 18 % (ß-Methyldigoxin), 17,5 % (ß-Acetyldigoxin) und 24,6 % (Digoxin) höher als bei einem zuvor untersuchten, allerdings ausgewählten Patientengut von ambulanten Herzschrittmacherpatienten der Bonner Univ.-Klinik.

Betrachtet man die Verteilung der Glykosidkonzentrationen nach Gabe von drei Präparaten in der am häufigsten verordneten Dosis, so wird ersichtlich (Abb. 3), daß recht gleichmäßig bei ca. 57 % der Patienten therapeutische Plasmakonzentrationen erreicht wurden. Es scheint demnach für den klinischen Gebrauch ziemlich gleichgültig zu sein, welches dieser Glykoside gegeben wird, wenn die Verabreichung nur in der ausreichenden Dosierung erfolgt. Allerdings zeigen sich deutliche Unterschiede bei den drei Glykosiden im sogenannten ineffektiven und potentiell toxischen Bereich, so daß nur bedingt von einer äquieffektiven Dosis der drei Glykoside gesprochen werden kann. Die Feststellung, daß mit zunehmendem Alter die Digoxinplasmakonzentration unter gleicher Dosierung signifikant ansteigt, entspricht der klinischen Erfahrung, daß jüngere Patienten höhere Digitalisdosen benötigen (21, 18, 19, 20). Ursachen dieser Altersunterschiede können neben einer Veränderung der Glykosidtoleranz (23) eine verminderte renale Elimination und eine Abnahme der Muskelmasse mit entsprechender Zunahme des Fettgewebes sein(22). Im Tierexperiment fand sich außerdem ein geringeres Verteilungsvolumen für Ouabain(24) bei älteren im Vergleich zu jungen Hunden. Eine Korrelation von Körpergewicht und Plasmakonzentration ließ sich in dieser Studie in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an 308 Herzschrittmacherpatienten nicht nachweisen (8). Die Ergebnisse stehen damit im Gegensatz zu Befunden von SCHNEIDER und RUIZ-TORRES, die unter einer oralen Erhaltungstherapie eine Korrelation von Körpergewicht und der zu verabreichenden Dosis für die Erzielung " therapeutischer " Plasmakonzentrationen festgestellt und nomographisch dargestellt haben (25). Eventuell mag eine unterschiedliche Compliance für die Diskrepanz der Befunde verantwortlich sein. Die Glykosidspiegel sind nach den Resulta-

ten unserer Studie von einer Vielzahl von Faktoren beeinflußt. Man sollte daher für die Belange der täglichen Praxis nicht in den Fehler einer Pseudogenauigkeit verfallen. Gerade bei der myokardialen Insuffizienz sind die den Plasma- und Gewebsspiegel beeinflussenden Faktoren zu vielfältig und zu schwankend, als daß eine derartige nomographische Darstellung befolgt werden könnte.

Digoxin wird beim Menschen vorwiegend renal eliminiert. Insofern ist der Befund nicht überraschend, daß zwischen den Serum-Kreatinin- bzw. -Harnstoffwerten und der Höhe der Glykosidspiegel ein enger Zusammenhang nachgewiesen wurde. Die mittleren Digoxinplasmaspiegel der niereninsuffizienten Patienten lagen insgesamt und für die am häufigsten verordneten drei Spezialitäten (Digoxin, ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin) höher als bei Nierengesunden. Die eingenommenen mittleren Dosen für beide Patientengruppen waren jedoch jeweils gleich: Dies könnte die Befunde von KRAMER et al. erhärten, die im Sinne einer größeren Glykosidtoleranz von nierenkranken Patienten gedeutet wurden (26). Sicher ist auch die Annahme berechtigt, daß das Vorliegen einer Niereninsuffizienz vom betreuenden Arzt noch nicht erkannt worden war.

Extrakardiale Nebenwirkungen von Glykosiden lassen sich nicht leicht als solche erkennen, weil diese Symptome gerade bei älteren Patienten oft uncharakteristisch sind. Dies ergibt sich auch aus der Tatsache, daß sich weder die Digoxinplasmakonzentration noch die Urinausscheidung an Digoxin derjenigen Patienten, welche im Sinne von Digitalisnebenwirkungen interpretierbare Beschwerden hatten, signifikant von entsprechenden Werten anderer Patienten ohne diese Symptome unterschieden. Dies unterstreicht die zusätzliche Hilfe, die von Bestimmungen der Glykosidkonzentrationen gerade bei älteren Patienten erwartet werden kann. Ließe man sich ausschließlich durch die von den Patienten angegebenen, subjektiven Symptome leiten, würde in vielen Fällen das Glykosid unnötig abgesetzt oder die Dosis reduziert werden.

Die Digoxin-Urinausscheidung ist unseres Wissens bei Patienten in den ersten 24 Stunden nach der Krankenhausaufnahme noch nicht

systematisch untersucht worden. Die Glykosidexkretion in den Urin von Patienten, die reines Digoxin zu sich nahmen, erreichte am Aufnahmetag 32,7 ± 3 % der eingenommenen Erhaltungsdosis. Dieses Resultat stimmt gut mit den Werten von 34 bzw. 38 % überein, die wir unter stationären Bedingungen an Herzkranken unter steady state Bedingungen erhoben haben (28, 27, 47). FALCH bestimmte bei 53 hospitalisierten Patienten die prozentuale Urinausscheidung von Digoxin (0,25 mg/die) im Steady state mit 35,9 % (29). Während die prozentuale Digoxinausscheidung in den Harn nach der Gabe von ß-Acetyldigoxin mit 36,2 ± 2,2 % nicht wesentlich von der nach Einnahme von reinem Digoxin abwich, erreichte die renale Digoxinelimination unter der Therapie mit ß-Methyldigoxin 42,1 ± 2,9 % der täglichen Dosis. Die renale Clearance von ß-Methyldigoxin soll - wahrscheinlich aufgrund der höheren Lipoidlöslichkeit, die sowohl die Verteilung im Gewebe als auch eine tubuläre Rückdiffusion in der Niere begünstigt - eher niedriger als die des Digoxin liegen (30): Insofern gibt die höhere Urinexkretion unter ß-Methyldigoxin auch die bessere Resorption dieses Glykosids nach oraler Gabe im Vergleich zu anderen Digoxinpräparaten wieder (31). Die renale Glykosidelimination bezogen auf die gleichzeitige renale Kreatininausscheidung liegt insgesamt in dem Bereich, den wir in anderen Studien an stationären Patienten vorfanden (28, 27). Mit größeren Glykosiddosen erhöhte sich auch der Quotient Digoxin/Kreatinin. Dieser Befund scheint bemerkenswert, wenn auch GREENBLATT et al. kürzlich auf die eingeschränkte Bedeutung der renalen Kreatininausscheidung als Kontrolle einer vollständigen 24-Stunden-Urinsammlung hinwiesen (32).

Die Glykosidtoleranz wird wesentlich durch Veränderungen des Elektrolythaushaltes beeinflußt. Sowohl die toxische als auch die therapeutische Wirkung der Herzglykoside ist bei verminderten Konzentrationen an Kalium und Magnesium erhöht (33).

Im Gegensatz zu Berichten in der Literatur sahen wir häufiger Hyperkaliämien als Hypokaliämien, denn bei unseren Patienten kamen eher kaliumsparende als kaliumeliminierende Diuretika zum Einsatz. Patienten mit Hypomagnesämien lagen nicht häufiger als

erwartet mit ihren Digoxinspiegeln im subtherapeutischen Bereich. Somit können wir die Beobachtungen von BELLER et al. an stationären Patienten nicht bestätigen (34). Lediglich für Kalium ließ sich eine signifikante Beziehung zu den Glykosidspiegeln herstellen, nicht jedoch für alle anderen im Serum bestimmten Elektrolyte. Da bei niereninsuffizienten Patienten eine eingeschränkte Kaliumelimination zu erwarten ist, aber auch ein Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und den Glykosidplasmaspiegeln besteht, wurde zusätzlich statistisch überprüft, ob auch eine positive Korrelation zwischen den Serumkalium- und den Kreatininkonzentrationen vorliegt. Dabei zeigte sich keine signifikante Beziehung, so daß die Korrelation zwischen der Serumkalium-Plasmadigoxinkonzentration unabhängig von der jeweils vorliegenden Nierenfunktion Gültigkeit zu haben scheint.

Gleichzeitig mit Digoxin eingenommene Medikamente, wie z.B. Cholestyramine, Metoclopramid, Maalox, Kaopectate, Neomycin und Sulfasalacin können die Absorption von Digoxin beeinträchtigen (39, 35, 36, 37, 38). Diese Arzneimittel waren in unserer Studie jedoch nur von einer geringen Anzahl von Patienten in den letzten Tagen vor der stationären Aufnahme eingenommen worden und ließen keinen nachweisbaren Einfluß auf die Glykosidkonzentrationen erkennen. Neben Diuretika standen an zusätzlich verabreichten Pharmaka Antidiabetika und Antibiotika im Vordergrund. Eine Beeinflussung der Plasmaspiegel durch diese Zusatzmedikationen war statistisch nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse hinsichtlich oral einzunehmender Antidiabetika stimmen mit früheren Untersuchungen bei Herzschrittmacherpatienten überein (8). In einer randomisierten Studie an acht Patienten, die während einer oralen Erhaltungstherapie mit Digoxin zusätzlich über zwei Wochen mit 3 bis 6 g Ampicillin oral täglich behandelt wurden, ließ sich ebenfalls keine Beeinflussung der Glykosidspiegel beobachten (40). Überraschend waren die signifikant höheren Glykosidkonzentrationen bei Patienten unter antihypertensiver Therapie. Die Erklärung scheint schwierig. Für einen Teil der antihypertensiv-wirksamen Substanzen, nämlich Diuretika wie Furosemid und Spironolactone, konnten bisher keine klinisch relevanten Interaktionen mit Digoxinplasmaspiegeln nachgewiesen werden, wenn man einmal von

zu hoch bestimmten Glykosidplasmaspiegeln durch unspezifische Antikörper bei gleichzeitiger Spironolactone-Therapie absieht (41 - 43).

Von den EKG-Parametern Frequenz, P-Dauer, PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit korrelierte lediglich die QT-Zeit mit der Höhe der Digoxinplasmakonzentrationen. Demnach dürfte außer der Kontraktilität des Herzens auch die Beschleunigung der Repolarisation (entsprechend einer QT-Verkürzung im EKG) vom Digitalisierungsgrad abhängen (45, 44).

Während die Verkürzung der Systole oder der QT-Zeit einen positiven Digitaliseffekt darstellt, sind Blockierungen und Extrasystolen häufig die ersten bedrohlichen Zeichen einer Digitalisintoxikation. Die Plasmaspiegel der Patienten mit einem SA-Block lagen zwar statistisch signifikant höher, jedoch ist die Anzahl (n = 7) als zu gering anzusehen, um allgemeingültige Schlüsse ziehen zu können.

Wesentlich größer dagegen sind die Patientengruppen, bei denen ventrikuläre Arrhythmien oder ein Bigeminus festzustellen war. Hier dürften die im Verhältnis zum Vergleichskollektiv signifikant erhöhten Plasmaspiegel auf Digoxin als wesentlich mitverursachenden Faktor hinweisen.

Die Tatsache, daß Patienten mit einer absoluten Arrhythmie durch Vorhofflimmern höhere Blutspiegel (1,7 ng/ml) aufweisen, stimmt mit der klinischen Beobachtung überein, daß bei dieser Rhythmusstörung relativ hohe Glykosid-Dosen zur Frequenzkontrolle benötigt werden. GOLDMAN et al. demonstrierten, daß Digoxin-Serumkonzentrationen im sogenannten therapeutischen Bereich bei Patienten mit Vorhofflimmern oft nicht ausreichen, um die Herzfrequenz unter 100 Schl./min zu senken, insbesondere dann, wenn gleichzeitig anderweitige klinische Komplikationen bestehen (46).

Gegen die vorliegende Untersuchung mag eingewandt werden, daß über den Zusammenhang der registrierten Rhythmusstörungen mit Digitalis die Beobachtung des Verlaufs nach dem Absetzen des Glykosids hätte

weitere Auskunft bringen können. Das Aussetzen der Glykosidtherapie bei Verdacht auf eine Überdosierung darf jedoch nur in Ausnahmefällen die einzige therapeutische Maßnahme sein. Die Verabreichung von Antiarrhythmika oder Elektrolyten verändert aber die Voraussetzung in einem solchen Maße, daß eine sichere Beurteilung der Genese der Rhythmusstörung nicht möglich ist.

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Glykoside von 503 Patienten bei der Krankenhausaufnahme. Mit 64,5 % wurden Digoxin und Digoxin-Derivate am häufigsten eingenommen.

Abb. 2: Verteilung der Digoxinserumspiegel von 446 Patienten bei der stationären Aufnahme. Bei 57 % der Patienten lagen die Konzentrationen im therapeutischen Bereich von 0,7 - 2,0 ng/ml.

Abb. 3: Prozentuale Aufteilung der Digitalisspiegel (ng/ml) für die drei am häufigsten gegebenen Herzglykoside unter einer konstanten täglichen Dosis.

Abb. 4: Verteilung der Digoxinserumspiegel in Abhängigkeit vom Alter bei einer Einteilung in Dekaden.

Abb. 5: Verteilung der Digoxinserumspiegel in Abhängigkeit vom Gewicht der Patienten.

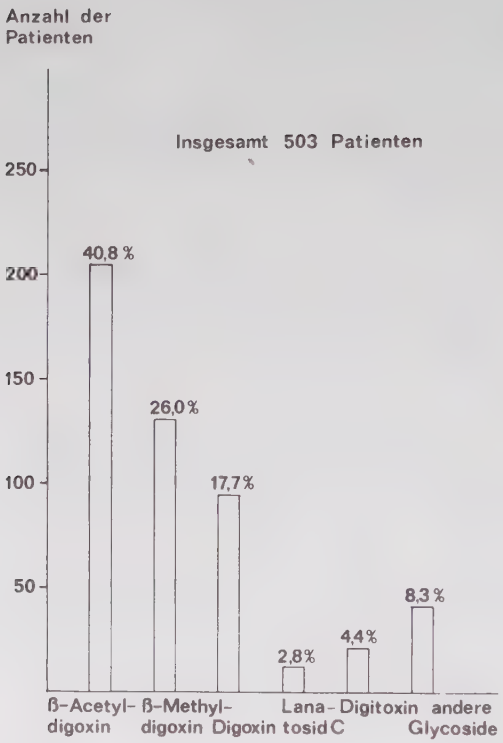


Abb. 1 : Häufigkeitsverteilung der einzelnen Glykoside von 503 Patienten bei der Krankenhausaufnahme. Mit 64,5 % wurden Digoxin und Digoxin-Derivate am häufigsten eingenommen.

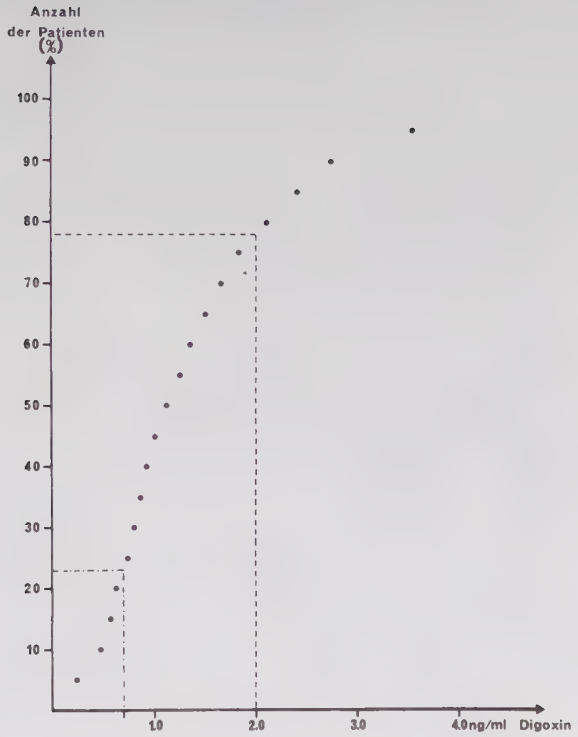


Abb. 2 : Verteilung der Digoxinserumspiegel von 446 Patienten bei der stationären Aufnahme. Bei 57 % der Patienten lagen die Konzentrationen im therapeutischen Bereich von 0,7 - 2,0 ng/ml.

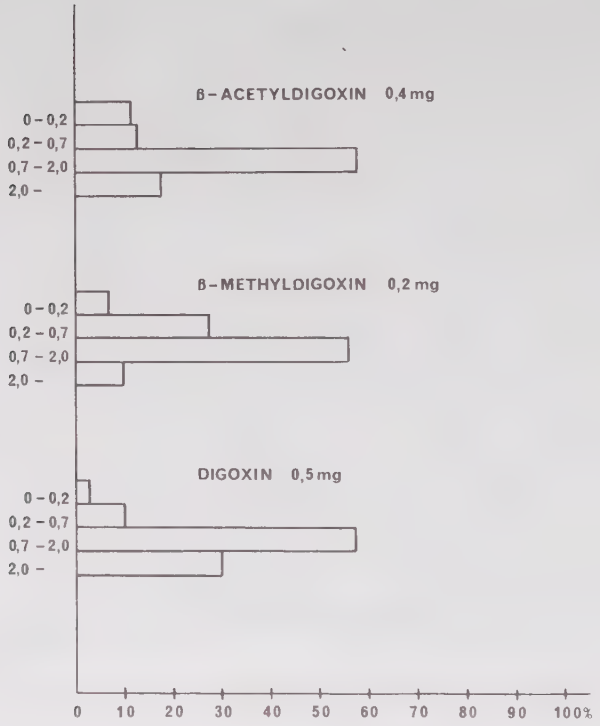


Abb. 3 : Prozentuale Aufteilung der Digitalisspiegel (ng/ml) für die drei am häufigsten gegebenen Herzglykoside unter einer konstanten täglichen Dosis.

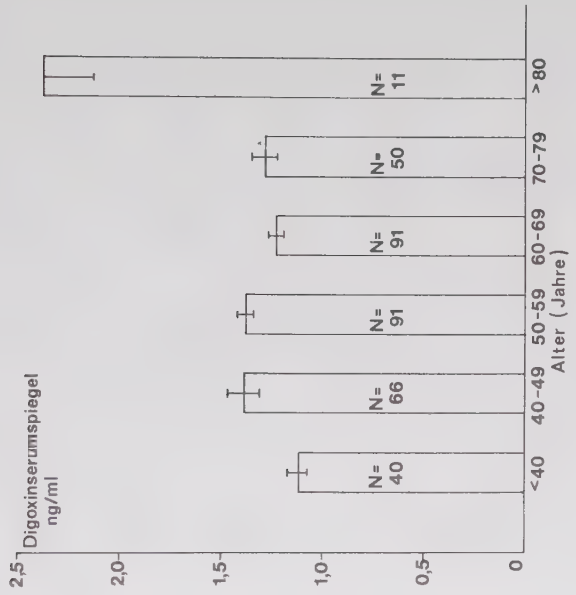


Abb. 4 : Verteilung der Digoxinserumspiegel in Abhängigkeit vom Alter bei einer Einteilung in Dekaden.

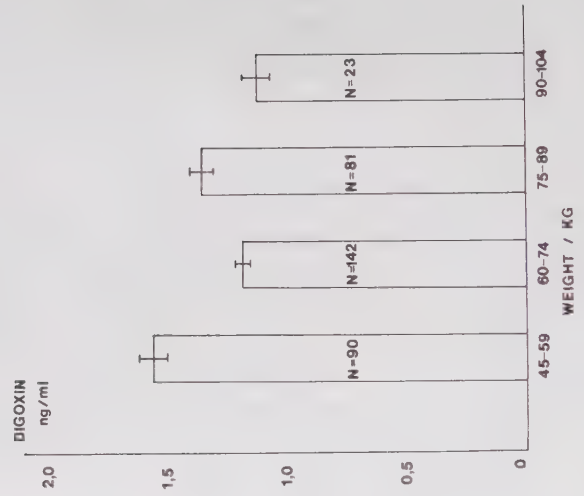


Abb. 5 : Verteilung der Digoxinserumspiegel in Abhängigkeit vom Gewicht der Patienten.

Legenden zu den Tabellen

Tab. 1: Plasmaspiegel und Urinausscheidung in % und in mg/g Kreatinin unter verschiedenen Dosen.

Tab. 2: Vergleich der Plasmaspiegel an Digoxin von Patienten mit normaler (Kreatinin $\leq$ 1,3) und eingeschränkter (Kreatinin >1,3) Nierenfunktion. die im Vergleich zu Nierengesunden signifikant erhöhten Plasmakonzentrationen sind mit * gekennzeichnet.

Tab. 3: Täglich eingenommene Glykosid-Dosis von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ($\bar{X}$ = Mittelwert).

Tab. 4: Häufigkeit der von den Patienten angegebenen Symptome, die mit einer Digitalisintoxikation zu vereinbaren sind. Plasmaspiegel und Urinausscheidung an Digoxin waren nicht signifikant verschieden im Vergleich zu Kranken ohne diese Symptome (XM = Mittelwert).

Tab. 5: Mittlere Plasmaspiegel an Digoxin (XM) bei Patienten mit verschiedenen EKG-Diagnosen. Die im Vergleich zu Patienten "ohne Störung" signifikant erhöhten Plasmakonzentrationen sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 1:
Plasmaspiegel und Urinausscheidung von Digoxinpräparaten unter verschiedenen Dosen (Mittelwert ± SEM).

	Tägl. Dosis (mg)	N	Plasmaspiegel in ng/ml $\bar{X}$ + SEM	Urinausscheidung in % $\bar{X}$ ± SEM	Urinausscheidung von Digoxin in mg/g Kreatinin $\bar{X}$ ± SEM
ß-Acetyl-	0,2	18	0,98 ± 0,24	45,8 ± 6,3	0,09 ± 0,019
digoxin	0,3	15	0,98 ± 0,16	46,9 ± 7,5	0,14 ± 0,012
	0,4	150	1,41 ± 0,08	35,4 ± 1,8	0,14 ± 0,009
	0,6	21	1,69 ± 0,28	32,1 ± 4,7	0,20 ± 0,035
ß-Methyl-	0,2	86	1,18 ± 0,09	45,6 ± 2,5	0,10 ± 0,008
digoxin	0,3	37	1,81 ± 0,25	34,9 ± 3,3	0,12 ± 0,013
Digoxin	0,25	12	1,85 ± 0,43	37,0 ± 4,9	0,12 ± 0,013
	0,375	12	1,96 ± 0,68	29,2 ± 7,2	0,13 ± 0,031
	0,5	38	1,62 ± 0,15	32,6 ± 3,3	0,16 ± 0,016
	0,75	13	2,55 ± 0,94	36,4 ± 6,0	0,23 ± 0,021

	Präparat	Dosis (mg)	N	Plasmaspiegel
1)	Gesamtpatienten (ß-Acetyl-, ß-Methyldigoxin, Digoxin, Lanatosid C)			
	a) Kreatinin ≤ 1,3		333	1,3 ± 0,05
	b) Kreatinin > 1,3		99	1,97 ± 0,1
2)	ß-Acetyldigoxin	0,4		
	a) Kreatinin ≤ 1,3		103	1,28 ± 0,1
	b) Kreatinin > 1,3		32	*1,89 ± 0,2
3)	ß-Methyldigoxin	0,2		
	a) Kreatinin ≤ 1,3		67	1,04 ± 0,1
	b) Kreatinin > 1,3		17	*1,78 ± 0,3
4)	Digoxin	0,5		
	a) Kreatinin ≤ 1,3		26	1,53 ± 0,2
	b) Kreatinin > 1,3		10	*1,78 ± 0,3

Tab. 2 : Vergleich der Plasmaspiegel an Digoxin von Patienten normaler (Kreatinin ≤ 1,3) und eingeschränkter (Kreatinin > 1,3) Nierenfunktion. Die im Vergleich zu Nierengesunden signifikant erhöhten Plasmaspiegel sind mit * gekennzeichnet.

Glykosid	Serum-Kreatinin (mg%)			N = Anzahl der Patienten	tägliche Dosis (mg)		Plasmaspiegel (ng/ml)		Alter (Jahre)	
		$\bar{X}$	±SEM		$\bar{X}$	±SEM	$\bar{X}$	±SEM	$\bar{X}$	±SEM
Digoxin	≤1,3	1,0	0,03	68	0,46	0,02	1,5	0,14	56,9	1,89
	>1,3	2,3	0,30	21	0,46	0,04	2,7	0,74	62,2	3,01
ß-Methyl-digoxin	≤1,3	1,0	0,02	104	0,23	0,01	1,3	0,09	56,8	1,23
	>1,3	3,8	1,43	27	0,22	0,01	2,0	0,35	63,4	2,04
ß-Acetyl-digoxin	≤1,3	1,0	0,02	163	0,40	0,01	1,3	0,09	56,4	0,96
	>1,3	2,2	0,24	46	0,41	0,01	1,7	0,21	63,4	1,90

Tab. 3 : Täglich eingenommene Glykosid-Dosis von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ($\bar{X}$ = Mittelwert).

D I G O X I N

SYMPTOME	Patienten Anzahl	Patienten %	Plasmaspiegel (ng/ml) XM	Plasmaspiegel (ng/ml) SEM	Glykosidausscheidung in den Urin in % der Dosis XM	Glykosidausscheidung in den Urin in % der Dosis SEM
Muskelschwäche	7	7,9	2,35	1,17	32,6	12,3
Übelkeit	18	22,5	2,67	0,71	30,4	7,2
Erbrechen	18	23,6	2,62	0,68	31,8	7,5
Durchfall	1	1,1	0,72	-	-	-
Inappetenz	24	31,5	2,05	0,46	27,9	3,7
Verwirrtheit	4	4,5	1,28	0,51	24,3	12,2
Halluzinationen	2	2,2	1,02	0,23	25,4	17,9
Farbensehen	3	3,4	0,64	0,08	22,1	12,7
Flimmern	30	31,5	2,36	0,54	33,9	6,2
Müdigkeit	21	24,7	2,07	0,44	23,3	5,1
Keine Symptome	26	30,3	1,61	0,18	38,5	7,6

Tab. 4 :

ß - METHYLDIGOXIN

SYMPTOME	Patienten Anzahl	Patienten %	Plasmaspiegel (ng/ml) XM	Plasmaspiegel (ng/ml) SEM	Glykosidausscheidung in den Urin in % der Dosis XM	Glykosidausscheidung in den Urin in % der Dosis SEM
Muskelschwäche	24	19,1	1,57	0,31	47,8	9,8
Übelkeit	21	14,5	1,92	0,41	37,2	8,1
Erbrechen	12	7,6	1,76	0,40	44,1	12,7
Durchfall	8	5,3	1,68	0,37	42,0	14,1
Inappetenz	21	16,8	1,90	0,39	40,7	8,9
Verwirrtheit	6	5,3	2,04	0,68	38,9	15,5
Halluzinationen	1	0,8	2,00	-	-	-
Farbensehen	10	6,9	1,55	0,27	43,9	13,9
Flimmern	41	34,4	1,57	0,21	40,5	6,3
Müdigkeit	41	32,8	1,41	0,21	41,7	6,5
Keine Symptome	41	35,9	1,21	0,14	44,9	7,0

Tab. 4 :

ß-ACETYLDIGOXIN

SYMPTOME	Patienten Anzahl	%	Plasmaspiegel (ng/ml) XM	SEM	Glykosidausscheidung in den Urin in % der Dosis XM	SEM
Muskelschwäche	30	13,7	1,31	0,16	32,3	5,8
Übelkeit	42	20,0	1,76	0,27	38,7	7,9
Erbrechen	31	15,6	1,89	0,34	35,8	7,3
Durchfall	10	4,9	1,99	0,91	51,7	9,8
Inappetenz	46	22,4	1,26	0,15	37,7	7,7
Verwirrtheit	14	6,8	1,49	0,34	37,4	5,1
Halluzinationen	0	-	-	-	-	-
Farbensehen	14	6,8	1,31	0,21	42,9	8,8
Flimmern	84	40,5	1,29	0,10	36,4	7,8
Müdigkeit	70	31,7	1,25	0,12	37,1	7,6
Keine Symptome	66	33,7	1,59	0,14	38,0	7,9

Tab. 4 : Häufigkeit der von den Patientn angegebenen Symptome, die mit einer Digitalisintoxikation zu vereinbaren sind. Plasmaspiegel und Urinausscheidung an Digoxin waren nicht signifikant verschieden im Vergleich zu Kranken ohne diese Symptome (XM = Mittelwert).

EKG-Diagnose	Anzahl der Patienten	Plasmaspiegel (ng/ml)	
	N	XM	SEM
Ohne Störung	264	1,34	0,08
Supraventrikuläre Arrhythmie	119	1,68	0,13 *
Sinusstillstand	2	2,73	1,14
Sinuatrialer Block	7	3,18	1,18 *
Wandernder Schrittmacher	4	1,05	0,43
A-V-Ersatzrhythmus	9	1,85	0,46
Atrioventrikuläre Dissoziation	4	1,07	0,2
A-V-Tachykardie	4	3,09	1,58
A-V-Extrasystolen	6	1,04	0,33
Vorhofflimmern	81	1,70	0,14 *
tachykard	25	1,67	0,33
bradykard	21	1,57	0,17 *
Paroxysm. supraventrikuläre Tachykardie	0	-	-
A-V-Block	56	1,37	0,11
Ventrikuläre Arrhythmie	47	1,67	0,17 *
Ventrikuläre Extrasystolie	44	1,74	0,17 *
monotop	34	1,71	0,21
polytop	10	1,90	0,28 *
Bigeminie	14	1,96	0,32 *
Ventrikuläre Extrasystole	2	0,7	0,60 *
Ventrikuläre Tachykardie	2	3,25	0,65 *
Kammerflimmern	0	-	-

Tab. 5 : Mittlere Plasmaspiegel an Digoxin (XM) bei Patienten mit verschiedenen EKG-Diagnosen. Die im Vergleich zu Patienten "ohne Störung" signifikant erhöhten Plasmakonzentrationen sind mit * gekennzeichnet.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Über den Zeitraum von einem Jahr wurden alle 503 Patienten, die bei der Aufnahme angaben, ein Digitalispräparat einzunehmen, prospektiv untersucht. Dabei wurden die Ausscheidung der Glykoside im 24-Stunden-Urin sowie die Plasmakonzentration radioimmunologisch bestimmt und die Ergebnisse mit klinischen Parametern korreliert. 84 Patienten nahmen Digoxin, 205 ß-Acetyl-, 130 ß-Methyldigoxin ein. In 40 Fällen ließ sich Digitalis im Plasma nicht nachweisen. 55 % der Patienten wiesen Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich (0,7 - 2,0 ng/ml), 22 % höhere Werte auf. Glykosidplasmaspiegel und Urinausscheidung der Patienten, die mit einer Überdigitalisierung zu vereinbarende Symptome angaben, unterschieden sich nicht von jenen ohne diese Beschwerden. Signifikante Korrelationen bestanden zwischen den Digoxin-Plasmaspiegeln einerseits sowie den Konzentrationen an Kreatinin, Harnstoff und Kalium, der QT-Zeit im EKG und dem Lebensalter andererseits. Es gelang aber nicht für die Konzentrationen an Calium, Natrium, Magnesium im Serum, das P-Q- und QRS-Intervall im EKG oder das Körpergewicht Beziehungen abzuleiten. Niereninsuffiziente Patienten (N = 97) standen unter der gleichen Digoxindosis wie Kranke mit normaler Nierenfunktion, hatten aber deutlich höhere Plasmaspiegel. Bei Patienten mit Vorhofflimmern, supra- oder ventrikulären Arrhythmien waren die Digoxinspiegel ebenfalls signifikant erhöht. Die Urinausscheidung erreichte für Digoxin (0,5 mg/die) 32,6 $\pm$ 3,8, ß-Methyldigoxin (0,2 mg/die) 45,8 $\pm$ 6,3 und ß-Acetyldigoxin (0,4 mg/die) 35,4 $\pm$ 2,5 % der angegebenen Dosis. Die Befunde demonstrieren, daß die Glykosidplasmaspiegel nur im Kontext mit klinischen und weiteren Laborparametern eine Aussage über eine adäquate Digitalisierung zulassen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1) Smith, T.W., V.P. Butler jr. and E. Haber:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration by radioimunoaasay.
New Engl. J. Med. 281, 1212 (1969)

2) Smith, T.W., V.P. Butler jr. and E. Haber:
Characterization of antibodies of high affinity and specificity for the digitalis glycoside digoxin.
Biochemistry 9, 331 (1970)

3) Ochs, H.R., D.J. Greenblatt, G. Bodem, T.W. Smith:
Spironolactone.
Am. Heart J. (in press)

4) Bodem, G.:
Prospektive Studien mit Digitalis.
Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 83, 76 - 83 (1977)

5) Smith, T.W., E. Haber:
Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration.
J. Clin. Invest. 49, 2377 (1970)

6) Butler, V.P., J. Lindenbaum:
Serum digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity.
Am. J. Med. 58, 460 (1975)

7) Ochs, H.R., G. Bodem, B. Louven, N. Nuppeney, A. Schaede, H.J. Dengler:
Digitalisplasmaspiegel bei Patienten mit Herzschrittmachern.
Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 83, 1650 - 1653 (1977)

8) Ochs, H.R., G. Bodem, H. Schlehbusch, M. Nuppeney, M.P. Baur, G. Oberhoffer:
Verhalten und Aussagewert von Glykosidplasmaspiegeln bei Herzschrittmacherpatienten. Z. Kardiol. 67, 109 - 116 (1978)

9) Carruthers, S.G., J.G. Kelly, D.G. McDevitt:
Plasma digoxin concentrations in patients on admission to hospital.
Brit. Heart. J. 36, 707 (1974)

10) Lichey, J., R. Schröder, N. Rietbrock:
Aktuelle Plasma-Digoxinkonzentrationen von Patienten bei Krankenhausaufnahme.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 1056 (1977)

11) Dengler, H.J., G. Bodem. K. Wirth:
Pharmacokinetic and metabolic studies with lanatoside C, a- und ß-acetyldigoxin and digoxin in man.
Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology 1972,
Vol. 3, S. 112, Verlag S. Karger, Basel 1973

12) Sheiner, L.B., B. Rosenberg, V.V. Marathe, C. Peck:
Differences in serum digoxin concentrations between outpatients and inpatients: An effect of compliance ?
Clin. Pharmacol. Ther. 15, 239 (1973)

13) Marston, M.V.:
Compliance with medical regimens: a review of the literature.
Nurs. Res. 19, 312 (1970)

14) Stewart, R.B., L.E. Cluff:
A review of medication errors and compliance in ambulant patients.
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 463 (1972)

15) Zehner, J., D. Klaus, F. Klumpp, R. Lemke, R. Zehner, P. Zöfel:
Effektivität der Digitalistherapie in der Praxis.
Herz/Kreislauf 6, 145 (1974)

16) Greeff, K.:
Bestimmung des Blutspiegels von Digoxin, Digitoxin und g-Strophanthin mit Hilfe radioimmunologischer Methoden.
Herz/Kreislauf 6, 145 (1974)

17) Grosse-Brockhoff, F., K.-J. Hengles, W.P. Fritsch, B. Grabensee, T.U. Hausamen:
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1547 (1973)

18) Rogers, M.C., J.T. Willerson, A. Goldblatt, T.W. Smith:
Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant.
New Engl. J. Med. 287, 1010 (1972)

19) Iisalo, E., M. Dahl:
Serum levels and renal excretion of digoxin during maintenance therapy in children.
Acta Paediatr. Scand. 63, 699 (1974)

20) Wettrell, G., K.E. Anderson, A. Bertler, N.R. Lindström:
Concentration of digoxin in plasma and urine in neonates, infants and children with heart disease.
Acta Paediatr. Scand. 63, 705 (1974)

21) O'Naaley, K., E.N. Coleman, W.B. Doig, I.H. Stevenson:
Plasma digoxin levels in infants.
Arch. Dis. Childhood 48, 55 (1973)

22) Ewy, G.A., G.G. Kapadia, L. Yao, M. Lullin, F.I. Marcus:
Digoxin metabolism in the elderly.
Circulation 39, 449 (1969)

23) Kelliher, G.J., J. Roberts:
Effects of age on the cardiotoxic action of digitalis.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 10 (1976)

24) Glantz, S.A., R. Kernhoff, R.H. Goldmann:
Age-related changes in ouabain pharmacology.
Circ. Res. 39, 407 (1976)

25) Schneider, J., A. Ruiz-Torres:
Bedeutung des Körpergewichtes für die Therapie mit Digoxin und Digoxin-Derivaten.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 116 (1977)

25) Kramer, P.:
Digitalis pharmacokinetics and therapy with respect to impaired renal function.
Klin. Wschr. 55, 1 (1977)

27) Ochs, H.R., G. Bodem, G. Kodrat, B. Savic, M.P. Baur:
Vergleichende Untersuchungen der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin bei Patienten mit und ohne Magenresektion nach Billroth II.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 2430 (1975)

28) Bodem, G., H.R. Ochs, E. Hahn, H.J. Dengler:
Klinische Prüfung der biologischen Verfügbarkeit von Lanatosid C und Digoxin im Langzeitversuch.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 658 (1977)

29) Falch, D.:
The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin.
Acta Med. Scand. 194, 215 (1973)

30) Kramer, P., F. Scheler:
Renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1485 (1972)

31) Boerner, D., A. Olcay, W. Schaumann, W. Weiss:
Absorption of ß-methyldigoxin determined after a single dose and under steady state conditions.
Europ. J. Clin. Pharm. 9, 307 (1976)

32) Greenblatt, D.J., B.G. Ransil, J.S. Harmatz, T.W. Smith, D.W. Duhme, J. Koch-Weser:
Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects.
J. Clin. Pharmacol. 16, 321 (1976)

33) Lee, K.S., W. Klaus:
The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides.
Pharmacol. Rev. 23, 194 (1974)

34) Beller, G.A., W.B. Hood, T.W. Smith, H. Abelmann, W.E.C. Wakker:
Correlation of serum magnesium levels and cardiac digitalis intoxication.
Amer. J. Cardiol. 33, 225 (1974)

35) Bazzano, G., G.S. Bazzano:
Effect of digitalis-binding resins on cardiac glycoside plasma levels.
Clin. Res. 20, 24 (1972)

36) Brown, D.D., R.P. Juhl:
Decreased bioavailability of digoxin due to antacids and kaolin-pectin.
New Engl. J. Med. 295, 1034 (1976)

37) Juhl, R.P., R.W. Summers, J.K. Guillory:
Effects of sulfosalazine on digoxin bioavailability.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 387 (1976)

38) Lindenbaum, J., R.M. Maulitz, V.P. Butler jr.:
Inhibition of digoxin absorption by neomycin.
Gastroenterology 71, 399 (1976)

39) Binnion, P.F., M. McDermott:
Bioavailability of digoxin.
Lancet 592, II (1972)

40) Ochs, H.R., G. Bodem:
Unveröffentlichte Resultate.

41) Steiness, E.:
Renal tubular secretion of digoxin.
Circulation 50, 103 (1974)

42) McAllester, R.G., S.M. Howell, M.S. Gomer, J.B. Selby:
Effect of intravenous furosemide on the renal excretion of digoxin.
Clin. Pharmacol. 20, 110 (1976)

43) Brown, D.D. J.C. Dormois, G.N. Abraham, K. Lewis:
Effects of furosemide on the renal excretion of digoxin.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 395 (1976)

44) Schaub, F.A.:
Grundriß der klinischen Elektrokardiographie.
Herausgeber: Ciba-Geigy AG, Basel (1965)

45) Ochs, H.R., S.F. Vatner, T.W. Smith:
Reversal of the inotropic effects of digoxin by specific antibodies in the conscious dog.
Am. J. Cardiol. 39, 313 (1977)

46) Goldmann, S., P. Probst, A. Selzer, K. Cohn:
Ineffecacy of therapeutic serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation.
Am. J. Cardiol. 35, 651 (1975)

47) Ochs, H.R., G. Bodem. E. Hahn, H.J. Dengler:
Vergleichende Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit von Digoxin aus Tropfen und Tabletten im Langzeitversuch.
Klin. Wschr. 53, 425 (1975)

Für die vielfach gewährte Unterstützung
bei der Entstehung meiner Dissertation
möchte ich

Herrn Prof. Dr. G. Bodem,
Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Ochs
Herrn Prof. Dr. H.J. Dengler,
Herrn Prof. Dr. G. Oberhoffer,
Herrn Dipl. Math., Dr. rer. nat.M. Baur,
Herrn Dr. H. Schlebusch,

meinen Dank aussprechen.

VI. LEBENSLAUF

Am 12. September 1947 wurde ich, Hans-Gert Dormann, als erstes Kind des Prokuristen Hans Dormann und seiner Ehefrau Hanna, geb. Wemmer, in Emmerich geboren. Zu Ostern 1954 wurde ich in die katholische Grundschule " Leegmeerschule " in Emmerich eingeschult. Seit Ostern 1958 besuchte ich das Staatliche Humanistische Gymnasium in Emmerich. Dort legte ich auch im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.
Danach leistete ich die nach der Approbationsordnung für Apotheker vorgeschriebene Praktikantenzeit in der Einhorn-Apotheke in Rees und in der Adler-Apotheke in Kleve ab. Im März 1970 bestand ich beim Regierungspräsidenten die Pharmazeutische Vorprüfung. Zum Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich mich im Fach Human-Medizin an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Dort bestand ich am 29.III.1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Am 18.IX.1974 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Zum Wintersemester 1974/75 wechselte ich nach Bonn zur Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität. Im Rahmen der Bestallungsordnung für Ärzte lege ich im Sommersemester 1980 mein Medizinisches Staatsexamen ab.